

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Die Therapie der instabilen Angina
pectoris mit Nitraten, Betablockern
und Kalziumantagonisten**

Pollak H

Journal für Kardiologie - Austrian

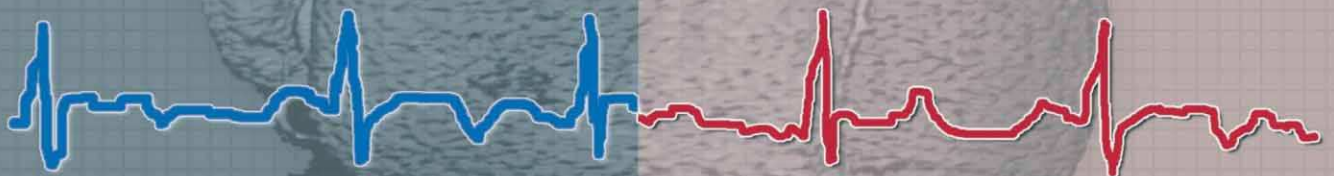
Journal of Cardiology 1999; 6 (5)

256-257

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Die Therapie der instabilen Angina pectoris mit Nitraten, Betablockern und Kalziumantagonisten

H. Pollak

Nitrate, Kalziumantagonisten und Betablocker besitzen eine gut dokumentierte antianginöse Wirkung bei instabiler Angina pectoris. Nitroglycerin iv. hat in der Akutsituation den Vorteil der guten Steuerbarkeit. Auch neuere Ergebnisse mit Nicorandil sind vielversprechend. Wegen der hochgradigen Effektivität und der nachgewiesenen Risikoreduktion für Myokardinfarkte sollte jeder Patient ohne Kontraindikation mit einem Betablocker behandelt werden. Bei Kontraindikationen ist Diltiazem eine gute Alternative. Nifedipin kann ohne vorherige Betablockade einen akuten Myokardinfarkt provozieren, reduziert jedoch in Kombination mit Betablockern widrige Koronarereignisse.

Nitrates, calcium antagonists, and beta blockers are effective in reducing symptoms of recurrent ischemia. Intravenous nitroglycerin is useful for the rapid control of ischemic symptoms and is still a mainstay of therapy. Latest results of nicorandil are promising. Beta blockers are highly effective in reducing symptoms and seem to reduce the occurrence of myocardial infarction. Every patient without contraindications should receive a beta blocker. In patients with contraindications diltiazem is a good alternative. Whereas nifedipine alone was associated with a higher rate of nonfatal myocardial infarctions the addition of nifedipine to beta blockers is useful in relieving angina and preventing subsequent adverse cardiac events. J Kardiol 1999; 6: 256-7

Die Datenlage für diese Fragestellung muß als wenig zufriedenstellend bezeichnet werden. Während die antianginöse Wirkung aller drei Substanzgruppen ausreichend dokumentiert ist, gibt es nur wenige randomisierte, placebo-kontrollierte Studien mit dreistelligen Fallzahlen, so daß Aussagen über die entscheidenden Endpunkte koronarer Tod oder Myokardinfarkt ebenso wie Aussagen über Subgruppen nur sehr eingeschränkt möglich sind.

Nitrate und verwandte Substanzen

Nitroglycerin ist die am längsten verwendete Substanz bei instabiler Angina, die symptomatische Wirkung ist gesichert [1]. Während grundsätzlich verschiedene Darreichungsformen bei instabiler AP angewendet werden können, hat sich die intravenöse Gabe wegen der optimalen Steuerbarkeit am besten bewährt. Bei Patienten, die nach 3 sublingualen Nitroglycerinverabreichungen nicht beschwerdefrei sind, sollte mit der intravenösen Applikation begonnen werden: initial mit 0,5 mg/h und anschließender Dosissteigerung bis maximal 10 mg/h bis zur Erreichung der Ziele Beschwerdefreiheit oder Senkung des systolischen Blutdrucks um > 10 mmHg. Die sich rasch entwickelnde Tachyphylaxie kann entweder durch Dosissteigerung oder durch Kombination mit N-Acetylcystein überwunden werden. In einer kleineren Doppelblindstudie führte die Kombination mit N-Acetylcystein sogar zu einer niedrigeren Infarktrate aber auch zu häufigeren Blutdruckabfällen [2]. Nach 24-stündiger Beschwerdefreiheit sollte auf jeden Fall auf eine orale oder transdermale Therapieform gewechselt werden.

Neben dem bekannten Wirkungsmechanismus des venösen Poolings und der Koronardilatation ist auch in therapeutischen Dosen eine Hemmung der Thrombozytenaggregation nachweisbar [3]. Höhere Dosen können jedoch zu einer Interaktion mit Heparin führen.

Während Nitroglycerin selbst die am besten steuerbare Substanz ist, ist ein vergleichbarer Effekt auch von Isosorbiddinitrat intravenös nachgewiesen. In einer Dosis von 1,25–5 mg/h konnte eine Reduktion ischämischer Episoden demonstriert werden.

Auch von Linsidomin und vom Kaliumkanalöffner Nicorandil iv. konnte ein dem Isosorbiddinitrat ebenbürtiger Effekt beschrieben werden. Nicorandil 2 x 20 mg p.o. reduzierte – zusätzlich zur Basistherapie mit Aspirin, Betablockern und Diltiazem verabreicht – bei 188 Patienten die Rate an stummen und symptomatischen ischämischen Episoden gegenüber Placebo signifikant [4].

Betarezeptorenblocker

Durch Abnahme des Druckfrequenzproduktes reduzieren Betablocker den Sauerstoffbedarf des Herzmuskels. Orales Propranolol ist in einer Dosierung bis 480 mg/d gegenüber Placebo hochgradig wirksam [5]. Die beta1-selektiven Blocker Metoprolol und Atenolol sind in über 70% der Patienten klinisch wirksam. Bei stabilisierten Patienten verhindern sie das Wiederauftreten von ischämischen Episoden in den nächsten 48 Stunden. Eine Metaanalyse von Betablockerstudien bei instabiler Angina mit insgesamt 4700 Patienten ergab eine Risikoreduktion für Myokardinfarkt um 13% [6]. Der nachgewiesene Effekt dieser Substanzgruppe bei akutem Myokardinfarkt und in der Sekundärprävention gibt zusätzliche Sicherheit. Jeder Patient mit instabiler Angina pectoris sollte daher mit einem Betablocker behandelt werden. Da die Frequenzsenkung für die Wirkung von besonderer Bedeutung ist, ist ein Ruhepuls zwischen 50 und 60 anzustreben. Betablocker ohne vasodilatatorische Eigenschaften und ohne ISA scheinen daher logischer. Bei Patienten in kritischem Zustand oder mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion bietet Esmolol intravenös den Vorteil der raschen Wirkung und der ultra-kurzen Halbwertszeit [7].

Kalziumantagonisten

Da Koronarspasmen als pathogenetischer Faktor bei der instabilen Angina pectoris bedeutungsvoll sind, hat man in diese Substanzklasse große Hoffnungen gesetzt. Leider liegen kaum randomisierte Studien gegenüber Placebo vor und die Ergebnisse divergieren insgesamt beträchtlich [8].

Nifedipin

Nifedipin führt wegen seines raschen Blutspiegelmaximums häufig zu Reflextachykardie und Hypotonie und kann

dadurch die Myokardischämie verstärken. In der placebo-kontrollierten HINT-Studie wies die Nifedipin-Gruppe eine höhere Rate an Myokardinfarkten auf als die Placebo-Gruppe [9]. Nifedipin ist als Monosubstanz somit bei instabiler Angina kontraindiziert.

Diltiazem

Der antianginöse Effekt von 180–320 mg/d ist mit jenem von Propranolol vergleichbar. In einer randomisierten Studie verglichen Gobel et al. die Wirkung von intravenösem Diltiazem mit jener von Nitroglycerin iv. bei 129 Patienten [10]. Die Endpunkte therapieresistente Angina und Myokardinfarkt innerhalb von 48 Stunden traten in der Diltiazem-Gruppe signifikant seltener auf. Dieser Benefit von Diltiazem wurde auch über die folgenden 12 Monate beibehalten. Eine Ursache dieses günstigen Ergebnisses könnte unter anderem in der bradykardisierenden Wirkung von Diltiazem liegen, während in der Nitrat-Gruppe die Herzfrequenz anstieg. Auch Uchida konnte bei vergleichbarer Koronarmorphologie eine signifikant bessere Wirkung von Diltiazem gegenüber Isosorbiddinitrat belegen [11].

Verapamil

In zwei Studien verhinderte Verapamil 400–480 mg/d neuerliche Angina pectoris-Anfälle besser als 240–300 mg Propranol/d, wobei hier teilweise Patienten mit Prinzmetal-Angina inkludiert waren. In einer anderen Untersuchung reduzierte Verapamil-Slow-Release stumme ischämische Attacken gleich gut, aber symptomatische schlechter als Metoprolol. In Kombination mit Nitroglycerin verbessert Verapamil iv. 0,002 mg/kg/min ischämische Episoden.

Kombinationen

In zwei randomisierten Studien führte der Zusatz von Nifedipin zu einer Kombinationstherapie von Nitraten und Betablockern zu einer Reduktion von koronaren Endpunkten. Neben der beschriebenen HINT-Studie konnte Gerstenblith et al. durch Zusatz von Nifedipin 4 x 10 mg tgl. zur Kombinationstherapie von Nitraten und Betablockern bei 138 Patienten die Rate an plötzlichem Herztod, Infarkt oder Bypassoperation von 58 auf 38% reduzieren [12].

Wegen der divergierenden Ergebnisse, dem fehlenden Effekt auf die Rate an Myokardinfarkten in Metaanalysen und den negativen Ergebnissen der Kalziumantagonisten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt – selbst bei Beschränkung der Aussage auf Nicht-Dihydropyridine bei

Subgruppen wie nicht-transmurale Infarkte ohne Herzinsuffizienz sind die Daten nicht über jeden Zweifel erhaben – bleiben Kalziumantagonisten bei instabiler Angina pectoris Medikamente der 2. Wahl. Bei Kontraindikationen gegen Betablocker und Abwesenheit einer Herzinsuffizienz kann von Diltiazem der beste Effekt erwartet werden. Bei persistierender Angina trotz einer optimal dosierten Kombinationstherapie von Betablockern und Nitraten führt die Kombination mit Nifedipin zu symptomatischer Besserung und wahrscheinlich auch zu einer Reduktion von Endpunkten.

Literatur:

1. Thadani U, Opie LH. Nitrates. In: Opie LH (ed.) *Drugs for the heart*. 4th ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1995; 31–49.
2. Horowitz JD, Henry CA, Syrjanen ML, Louis WJ, Fish D, Smith TW, Antman EM. Combined use of nitroglycerin and N-acetylcysteine in the management of unstable angina pectoris. *Circulation* 1988; 77: 787–94.
3. Diodati J, Theroux P, Latour JG, et al. Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 683–8.
4. Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM. Cardioprotection by opening of the KATP channel in unstable angina. Aims, methods, results, conclusions. *Eur Heart J* 1999; 20: 51–7.
5. Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-blockers in angina. In: Cruickshank JM, Prichard BNC (eds). *Beta-blockers in clinical practice*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1988; 506–76.
6. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259–63.
7. Wallis DE, Pope C, Littmann WJ, Scanlon PJ. Safety and efficacy of esmolol for unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1033.
8. Opie LH, Frishman WH, Thadani U. Calcium antagonists. In: Opie LH (ed.) *Drugs for the heart*. 4th ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1995; 50–82.
9. HINT Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: A randomized double-blind, placebo-controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; 56: 400–13.
10. Gobel E, Hautvast R, vanGilst W, et al. Randomised, double-blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. *Lancet* 1995; 346: 1653–7.
11. Uchida T, Kaneko N, Tanino S, et al. Intravenous diltiazem versus isosorbide dinitrate for unstable angina: Comparison of coronary angiographic morphology in the unstable and stabilized states. *Coron Artery Dis* 1994; 5: 773–7.
12. Gerstenblith G, Ouyang P, Achuff SC, Bulkley BH, Becker LC, Mellits ED, Baughman KL, Weiss JL, Flaherty JT, Kallmann CH, Llewellyn M, Weisfeldt ML. Nifedipine in unstable angina. *New Engl J Med* 1982; 306: 885–9.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
